

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°
828

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Bernard LAMEIGNERE

né le 8 mars 1932 à BORDEAUX (Gironde)

Présentée et soutenue publiquement :

1963

LES PLACEBOS ET LEUR UTILISATION.

Président : Mr. G. BOUDIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Bernard LAMEIGNERE

né le 8 mars 1932 à BORDEAUX (Gironde)

Présentée et soutenue publiquement :

LES PLACEBOS ET LEUR UTILISATION.

Président : Mr. G. BOUDIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié GORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GENNES (L. de)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAILLEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Garcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophtalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A Marie-Claire, à mes enfants

A mes beaux-parents

A tous les miens.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0014

A Monsieur le Professeur BOUDIN

Il nous fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.
Qu'il en soit ici très respectueusement
remercié.

A Monsieur le Docteur J. BARBIZET,

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Il a bien voulu nous confier le
sujet de cette thèse.

Ce travail lui doit tout.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse
et fidèle reconnaissance.

Au Docteur B. MICHAUT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

En témoignage de notre amitié.

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons, dans ce travail sur les Placebos, après un rappel historique de la question, de mettre en évidence, par quelques exemples, l'activité de ces corps.

Après une analyse des facteurs qui paraissent intervenir dans cette activité, nous tenterons une explication de l'effet Placebo avant d'aborder le problème de leur utilisation.

Nous verrons dans quel esprit ils sont employés à l'heure actuelle en expérimentation pharmacologique, ce qui nous permettra de nous poser quelques questions quant aux avantages et aux inconvénients que peut provoquer leur utilisation systématique.

Nous illustrerons notre propos par une expérimentation pharmacologique avec contrôle par Placebo, menée par le Docteur Barbizet, qui nous a fait l'honneur de nous en communiquer le protocole et les résultats.

Nous essaierons enfin de préciser la place qui peut revenir aux Placebos en thérapeutique, évoquant les différents problèmes que soulève cette question.

HISTORIQUE

A)- LA PERIODE EMPIRIQUE

"Placebo", première personne du futur de l'indicatif du verbe latin placere signifie: "Je plairai".

Etymologiquement, le Placebo est donc un médicament prescrit pour faire plaisir au malade, et l'on peut dire que les médecines primitives se montraient à cet égard particulièrement généreuses.

Pratiquement démunies de thérapeutiques spécifiques, les médecins de l'Antiquité Médicale guérissaient cependant un certain nombre de leurs patients grâce à des traitements qui agissaient essentiellement par leur effet placebo.

La lecture des papyrus d'EBERS, 1.500 av. J.-C., permet de noter que la fiente de crocodile, le liquide spermatique de grenouilles, les sabots d'âne, étaient de prescription courante.

Les dermatologues de l'époque, que préoccupait déjà le problème de la calvitie, formulaient magistralement :

- patte de chien N° 1
- noyau de datte N° 1
- sabot d'âne N° 1,

à cuire dans un pot de façon parfaite, et en oindre la tête. Il est d'ailleurs assez vraisemblable que la préapration donnait d'aussi bons résultats que nombre de nos lotions modernes.

On ne peut d'autre part sérieusement prétendre que les traitements préconisés par HIPPOCRATE puisaient tout leur pouvoir dans une vertu spécifique, et que les thérapeutiques tissulaires de Paul d'EGINE, au VIème siècle, agissaient autrement que par un effet placebo, d'autant plus puissant qu'étaient extraordinaires les procédés utilisés : sang de hibou contre la dyspnée, sang de chèvre contre l'anasarque et les calculs rénaux, sang de pigeon contre les hématomes des yeux.

Pendant fort longtemps, le baume d'urine fut un remède universel. De préparation délicate, obtenu par distillation successive de l'urine d'un jeune homme bien portant, ce baume, que l'on additionnait de cannelle et de sucre, pour en rendre l'absorption moins éprouvante, avait l'avantage de guérir l'hydropisie, la suppression de l'urine et des règles, la peste, les fièvres de toutes natures, et arrêtaient les vomissements et les nausées. Les extraits d'organes connurent de même, ils la connaissent toujours, une très grande vogue, et démontrèrent l'attachement que le public avait pour eux.

Les Anciens tenaient en grande estime les coeurs de cerf, qui avaient la réputation, certainement non surfaite, d'être "cordialissimes".

Plus difficiles à se procurer, et partant d'autant plus actifs, les coeurs de lion, de crocodile, et de caméléon étaient souverains contre la fièvre quarte.

On préférait, par contre, pour combattre l'épilepsie, le coeur d'âne, et le coeur de grenouille guérissait infailliblement la dysenterie.

La lecture des pharmacopées des XVIème et XVIIème siècles est à cet égard des plus instructives. Et pourtant... les médecins de MOLIERE, qui peuvent prêter à sourire, étaient, dans leur grande majorité, persuadés de l'activité de leurs drogues.

Ainsi, comme M. JOURDAIN faisait de la prose sans le savoir, ils utilisaient, très vraisemblablement inconsciemment, le pouvoir Placebo de leurs étranges préparations.

Bien plus près de nous, en parcourant la pharmacopée de l'Hôpital de New York pour l'année 1906, le Dr GOLD, en 1946, constatait que sur une liste de 160 médicaments, considérés comme indispensables par les hospitaliers de l'époque, on peut considérer à l'heure actuelle, qu'un tiers, au moins, étaient dénués de toute efficacité.

Après examen du formulaire de 1926 du même hôpital, le même auteur considérait qu'un sixième au moins, des produits utilisés était également inefficace, et il se demandait ce qu'il adviendra de notre pharmacopée moderne dans cent ans.

On voit ainsi que l'histoire des Placebos se confond, en fait, avec l'histoire de la Médecine, et, qu'à travers les siècles, la thérapeutique médicale a été en grande partie basée sur l'usage, la plupart du temps inconscient, du Placebo ou d'équivalents.

Et cependant, il a fallu attendre le XVIIIème siècle pour que la terminologie médicale s'en empare.

Le terme avait été, bien auparavant, employé dans le langage courant.

On disait par exemple d'un élève, qui rapportait en secret les fautes de ses compagnons à son maître, pour lui plaire et gagner ses bonnes grâces, qu'il "chantait un Placebo", ou qu'il "allait à Placebo".

VILLARS, dans ses Mémoires, parle de ces princes "qui devraient plutôt embrasser les utiles conseils que ceux, passionnés et déguisés, de leurs ministres, qui vont, comme on dit, toujours à Placebo".

Mais c'est dans le "Hoopers Dictionary", au XVIIIème siècle, que le terme est employé, pour la première fois, dans un sens médical. Le Placebo est un "qualificatif donné à toute médication prescrite, plus pour plaire au malade que pour son bénéfice."

Dans le "Quincy's Lexicon", édition de 1787, le Placebo est défini comme une "méthode banale en médecine". Même définition dans l'édition de 1803 du "Philadelphia Dictionary" de John REDMAN COXE. Par contre, on n'en trouve pas trace dans l'édition de 1905 du Dictionnaire de Médecine de E. LITRE, pas plus d'ailleurs que dans les récents formulaires de Thérapeutique et de Pharmacologie, et la très sérieuse Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

B)- LA PERIODE SCIENTIFIQUE

Et cependant, on peut dire que la période scientifique ne commence qu'en 1940. Déjà, en 1933, DIEHL, entreprenant une étude sur les médications actives sur le rhume de cerveau, avait comparé l'activité des drogues étudiées à celles de tablettes de lactose. Cette comparaison lui permettait de conclure que l'amélioration en matière de rhume de cerveau est bien souvent spontanée, mais il ne cherchait guère à élargir le débat. CLARK, dans l'édition de 1940 de l' "Applied Pharmacology", aborde le sujet, en reléguant les Placebos dans le domaine de la psychothérapie, et en leur interdisant le domaine pharmacologique. Puis PEPPER, en 1945, publie pour la première fois un travail exclusivement consacré aux Placebos pour s'étonner du peu de place qui leur a été réservée jusqu'alors dans la littérature médicale.

GREINER et ses collaborateurs, en 1950, dans un travail consacré à l'étude des drogues réputées actives sur la douleur de l'angine de poitrine, utilisent systématiquement les Placebos comme instrument de contrôle. Si longtemps ignorés ou méprisés, les Placebos font l'objet de travaux de plus en plus nombreux. BEECHER, en particulier, s'attache à étudier les différents aspects du problème, dans une série de communications traitant du contrôle de l'activité des analgésiques par les Placebos, du pouvoir et de la nature des Placebos, etc...

C'est d'ailleurs dans les pays Anglo-Saxons que paraissent la plupart des publications traitant des Placebos, de leur classification, de leurs modalités d'emploi, de leur intérêt thérapeutique et diagnostique, de leur utilité en tant qu'instrument de contrôle en recherche pharmacologique.

C'est sous l'angle d'instrument de contrôle que les Placebos sont, en fait, le plus étudiés.

Il faut citer, parmi les principaux travaux, les études de WOLF sur la prostigmine, de O'BRIEN sur la vitamine B-12, de LEGAL et de ses collaborateurs sur la réserpine, etc...

Le Congrès de psycho-pharmacologie de Rome, en 1953, insiste sur l'importance du contrôle par Placebos des drogues dites tranquillisantes.

En France, le Professeur SOULIE, en 1954, signale l'intérêt du

contrôle par Placebos, à propos de l'utilisation de la méthyl 3 chromone en cardiologie, CLAISSE et ses collaborateurs, également, à propos du traitement de la sclérose en plaques par la métacortandracine, l'école du Professeur DELAY, à propos des médicaments neuroleptiques. On voit paraître des articles consacrés à l'étude systématique des médicaments fictifs ou Placebos, ainsi qu'à l'étude méthodique des effets thérapeutique des Placebos.

Plus récemment, enfin, un travail de PICHOT ouvre de très intéressantes perspectives sur le mécanisme d'action des Placebos.

Quinze années de recherches ont ainsi permis à tout le monde de s'accorder sur l'importance des Placebos, dont nous allons aborder maintenant l'étude séméiologique.

-:-:-:-

MISE EN EVIDENCE DE L ' EFFET PLACEBO

On a défini l'effet Placebo comme "l'ensemble des modifications objectives et subjectives de l'état d'un sujet auquel on administre un corps sans action pharmacodynamique propre, appelé Placebo".

On a, par extension, appelé effet Placebo, la différence observée, lors de l'administration d'une drogue pharmacologiquement active, entre le résultat obtenu, et celui imputable à l'action pharmacodynamique de la drogue.

Cette activité thérapeutique de corps privés de toutes vertus pharmacologiques, simples pastilles de lactose ou de glucose, injection de quelques cm³ de sérum physiologique, nous apparaît aujourd'hui bien plus puissante que l'on n'aurait pu tout d'abord le supposer. Cette puissance, quelques exemples permettront de mieux l'apprécier.

A)- ACTION SUR LES SYMPTOMES SUBJECTIFS

1°- LASAGNA et BEECHER, au cours d'une expérience portant sur 162 opérés récents, dont l'état (algies post-opératoires intenses) nécessitait l'injection quotidienne d'une dose de morphine, substituèrent de temps en temps à la morphine une quantité équivalente de sérum physiologique.

Ils constatèrent alors que plus d'un tiers des opérés éprouvent le même soulagement lorsque le Placebo est administré à la place de la morphine.

Ni le type de l'opération chirurgicale, ni la nature de l'anesthésie ne paraissent intervenir dans le déterminisme de la sensibilité au Placebo.

2°- MORISON, WOODMANSEY et YOUNG, étudiant l'activité d'injections locales de stéroïdes, sur 39 patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'ostéoarthrite des genoux, comparent cette activité à celle d'injections locales de

de Placebos.

Une amélioration subjective est obtenue dans 41% des cas après Placebo, alors que celle obtenue avec le stéroïde ne dépasse pas 53%. Quelle que soit d'ailleurs la substance administrée, la première administration est responsable d'une amélioration bien supérieure à celle obtenue par administrations successives.

3°- DAVIGNON et ses collaborateurs arrivent également à des conclusions très intéressantes sur l'emploi des Placebos dans les troubles hypertensifs.

30 sujets traités par des médications hypotensives se voient, à leur insu, substituer la médication active, qui est remplacée par un Placebo. Ces malades reçoivent ainsi une dose quotidienne de Placebo, pendant un temps moyen d'observation de 9 semaines. Les résultats permettent de noter que pour :

- 9 sujets, soit 30% : aucun effet attribuable au Placebo
- 2 sujets, soit 6,6% : état subjectif aggravé
- 19 sujets, soit 63,3% : amélioration.

D'autres expérimentations ont permis de montrer que les céphalées étaient améliorées dans 38% des cas, les insomnies dans 72,5%, l'anorexie dans 50% et la nervosité dans 21% des cas.

4°- On pourrait ainsi multiplier les exemples, citer WAYNE, qui remplace chez des asthmatiques une solution de protéines par des injections de sérum salé, et conclue que les résultats obtenus par les deux médications sont sensiblement identiques; JELLINECK, qui administre des Placebos à 199 malades, souffrant de céphalées, et en voit 52% améliorés, O'BRIEN, comparant le pouvoir sthénique de préparations injectables d'extraits de foie, de vitamine B-12 et d'un Placebo, et constatant, qu'à très peu de chose près, l'efficacité du Placebo est égale à celle de la vitamine B-12. Si l'on peut faire quelques réserves sur cette dernière confrontation (il faudrait, en fait, opposer Placebo et vitamine B-12 dans le traitement d'une anémie de BIERMER), on s'aperçoit que les Placebos agissent bien sur différents symptômes subjectifs et agissent avec autant d'efficacité que des médications réputées.

Qu'un Placebo agisse, au même titre qu'une injection de morphine, sur des algies intenses, qu'il ait, sur les phénomènes douloureux d'une ostéoarthrite, la même action bienfaisante qu'une injection locale de corticoïde,

voilà des faits d'expérience, qui permettent de bien mesurer l'importance de l'activité de ces corps.

Actifs sur les symptômes subjectifs, les Placebos le sont également, bien qu'à un degré moindre, sur les symptômes objectifs.

B)- ACTION SUR LES SYMPTOMES OBJECTIFS

1°- DAVIGNON, dans son étude sur l'emploi des Placebos dans la maladie hypertensive, rapporte l'observation d'une patiente, recevant un Placebo, pendant 10 semaines, précédées et suivies d'une période de plusieurs mois sans médicaments.

Dès la première administration de Placebo, la patiente voit ses céphalées disparaître presque complètement, sa fatigue diminuer. Elle peut travailler davantage, et engraisse rapidement de 5 livres.

Par ailleurs, sa T.A. passe de 15, 9/88 à 14, 8/85. Dès que l'on arrête le Placebo, les troubles reprennent, et la T.A. moyenne s'élève à 170/90.

2°- Plus probantes toutefois semblent être les observations de Ladislav FRIEDRICH et François TIBOR sur le traitement par Placebo de l'ulcère d'estomac. Les auteurs font état de 188 malades, 135 hommes et 53 femmes, répartis en 116 ulcères du duodénum et 76 ulcères du bulbe.

Les malades sont classés en trois séries, suivant la durée de la période d'hospitalisation :

- 1ère série : alitement d'une semaine
- 2ème série : alitement de deux semaines
- 3ème série : alitement de trois semaines.

Tous ces malades recevront, pendant leur hospitalisation, une injection quotidienne de 1cm³ de CL Na, à l'exclusion de tout autre thérapeutique.

Par ailleurs, le régime alimentaire est très libéral, 2.400 à 2.600 calories.

A leur sortie du service, les malades vont continuer leur traitement par Placebos, en prenant quotidiennement 3 tablettes renfermant une dose

infime de NAH CO_3 .

Les auteurs, qui qualifient ce traitement de "Traitement simulateur", confrontant leurs résultats à ceux de leurs confrères HAMORY, KORANYL et SZESNES et avec ceux des américains WOLF et WOLFF, estiment qu'un tel traitement donne un excellent résultat dans 75% des cas, tant au point de vue subjectif qu'objectif, c'est-à-dire essentiellement les modifications radiologiques.

3°- Toujours dans le domaine de la pathologie digestive, ABBOT, MACK et WOLF, dans une étude sur l'action de la banthine, administrent un Placebo à un sujet porteur d'une fistule gastrique.

Sur les 13 expériences pratiquées, on note que le taux d'acide gastrique augmente deux fois, diminue 8 fois, et reste inchangé 3 fois.

Le contrôle pratiqué ensuite, aucun produit n'étant employé, permet de noter que le taux d'acide gastrique augmente 1 fois, diminue 4 fois et reste inchangé 8 fois.

4°- C'est enfin les expériences de CLEGHORN et de ses collaborateurs, qui expérimentant d'une part sur des sujets normaux, soumis à des injections d'ACTH, et d'autre part sur des malades d'hôpital psychiatrique, constatent que l'injection de Placebo provoque, chez un anxieux, les mêmes réactions humérales que l'injection d'ACTH chez un sujet normal.

En d'autres termes, l'injection de CL Na isotonique entraîne une augmentation des neutrophiles, une diminution des lymphocytes et des éosinophiles, une élévation du taux d'acide urique et de créatinine, une augmentation des 17 céto-stéroïdes, en tout point comparable aux modifications humérales observées après injection de 25 mmgr d'ACTH chez des sujets normaux.

C)- EFFETS SECONDAIRES

Les Placebos, bien que pharmacologiquement neutres, sont capables de donner des effets secondaires.

C'est ainsi que BEECHER a dressé une nomenclature très complète, relevant jusqu'à 35 effets différents.

On note, en parcourant cette nomenclature :

- Dry mouth	7 sur	77	9%
- Nausea	9 "	92	10%
- Sensation of heaviness	14 "	77	18%
- Headache	23 "	92	25%
- Difficulty concentrating	14 "	92	15%
- Drowsiness	36 "	72	50%
- Warm glow	6 "	77	8%
- Relaxation	5 "	57	9%
- Fatigue	10 "	57	18%
- Sleep	7 "	72	10%, etc...

De même DAVIGNON et ses collaborateurs notent parmi les effets paradoxaux qu'ils ont pu observer après administration de Placebos, des gains de poids, des intolérances digestives, des cauchemars, des bourdonnements d'oreille. Mais à côté de ces effets secondaires simplement gênants, on observe parfois de véritables accidents d'intolérance, après administration de Placebos.

WOLF et PINSKY citent ainsi l'histoire d'un malade qui, après absorption d'une quantité minime de lactose, présenta un rash érythémateux et maculo-papuleux extrêmement intense.

Un autre présenta une violente poussée urticarienne avec oedème pseudo-angiomateux des lèvres.

On relève également une véritable réaction anaphylactoïde, avec chute de la pression artérielle, survenant 15 minutes après absorption d'un Placebo; d'autres patients présentent des douleurs épigastriques et de la diarrhée, commandant l'arrêt du traitement.

D)- EFFET PLACEBO D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES

Si l'on se rapporte à la définition de BEECHER qui appelle effet Placebo tout effet attribuable à une pilule, une potion, un traitement qui ne dépend pas de ses propriétés pharmacodynamiques ou spécifiques, on peut penser que certaines interventions chirurgicales ont un effet Placebo, hypothèse émises par de nombreux auteurs, observations à l'appui de leurs dires.

On peut estimer que les guérisons relatées dans ces observations sont dues à des coïncidences dont le mécanisme n'est pas univoque, mais il n'est pas sans intérêt de verser ces observations au dossier.

1°- MAINZER rapporte l'histoire d'une femme de 55 ans, bien équilibrée du point de vue affectif qui, souffrant d'une hypertension artérielle modérée, présentait des accès de vertige rotatoire, accompagnés de vomissements, le tout se répétant 4 à 6 fois par mois.

Ces accès violents, mais de courte durée, étaient suivis de polyurie et de somnolence.

L'examen physique était négatif, à l'exception d'un quadrant inférieur droit abdominal très légèrement sensible à la pression. Le radiologue interprétant l'image intestinale comme fortement suggestive d'une appendicite chronique, on porta ce diagnostic et l'appendicectomie fut pratiquée. A la suite de cette intervention, la malade reste libre d'attaques, pendant plus d'une année.

On est ainsi en présence d'un syndrome de MENIERES, d'origine circulatoire, traité par appendicectomie.

Malgré l'absence de toute relation somatique entre cet acte thérapeutique et la vraie nature de la maladie, l'intervention fut suivie d'une guérison apparente, dont la durée dépassa une année.

2°- Le Dr BARBIZET rapporte l'histoire d'une de ses malades, souffrant d'une névralgie faciale. Une intervention est décidée; la malade arrive en salle d'opération après une mauvaise prémédication. L'anesthésie est difficile à donner, et le chirurgien, après une simple incision cutanée dans la région sous-temporale, décide de surseoir à l'intervention. La malade est ramenée dans son lit, et à la suite de cette pseudo-intervention, elle voit ses douleurs disparaître complètement pendant plus deux mois.

3°- Enfin, des chercheurs américains, pratiquant la méthode du test deux fois aveugle, ont, par simple incision cutanée dans la région précordiale, obtenu des effets aussi favorables sur la douleur angineuse que par la ligature de l'artère mammaire interne supposée capable d'améliorer l'irrigation du myocarde.

Ces résultats, obtenus par COBB, DUMOND, ADAMS et LILLEHEI, viennent corroborer les constatations précédentes.

Certains auteurs pensent qu'il s'agit là d'exemples types d'effet Placebo dus à une intervention chirurgicale.

--:--:--:--

F A C T E U R S I N T E R V E N A N T
D A N S L ' A C T I V I T E D E S P L A C E B O S

A) - LE PLACEBO

L'aspect du Placebo n'est pas étranger à son activité. De façon habituelle, les Placebos colorés ont une activité bien supérieure à celle de Placebos incolores. La capsule colorée en bleu, rouge ou jaune sera préférée à la capsule incolore. On peut d'ailleurs noter, au passage, que des médications actives aussi puissantes que des antibiotiques, sont délivrées sous forme de dragées jaunes, rouges, roses; même remarque pour les nombreux sirops, aux teintes alléchantes.

Le conditionnement a également son importance; un Placebo de petite dimension impressionne davantage qu'un Placebo de conditionnement normal.

De même, l'effet Placebo est mieux supporté par un goût amer que par l'absence totale de saveur.

On a pu d'ailleurs se demander jusqu'à quel point l'explication de ce rapport entre amertume et activité ne réside pas dans le souvenir que garde un grand nombre de personnes du goût désagréable de drogues (huile de foie de morue, huile de ricin, expectorants à base de chlorure d'ammonium) qui sévissaient du temps de leur enfance.

La voie d'administration du Placebo n'est pas non plus indifférente.

Le Placebo le plus actif sera celui administré en injections. C'est ainsi que dans l'étude portant sur le contrôle par Placebo de l'efficacité des corticoïdes, sur 39 patients atteints d'arthrite rhumatoïde ou d'ostéo-arthrite des genoux, l'injection intra-articulaire de Placebo est responsable de 41% d'amélioration, alors que les tablettes de Placebo n'en donnent que 26%.

La voie intra-veineuse est également très efficace. Viennent ensuite, par ordre d'efficacité décroissante, les dragées, les comprimés, les gouttes et les suppositoires.

La posologie du Placebo, aussi étrange que cela puisse paraître, est également capable de modifier son activité. DAVIGNON rapporte le cas d'un homme, traité par Placebo, pour troubles hypertensifs, qui est obligé de supprimer son comprimé du soir, car il se sent autrement tendu, anxieux, et dort mal. Dans la même étude, une jeune femme, traitée également par Placebos pour la même raison, engraisse rapidement de plusieurs livres. Elle réduit d'elle-même le nombre de ses comprimés de 4 à 2 et voit son poids se stabiliser.

Le Placebo se présente enfin comme un médicament dont l'activité est parfois susceptible de s'épuiser. Ce n'est d'ailleurs pas un caractère spécifique, puisque nombre de drogues pharmacologiquement actives voient leurs effets s'atténuer à la longue.

B)- LA PERSONNALITE DU MALADE

L'activité d'un Placebo peut varier suivant la personnalité de la personne qui le reçoit. LASAGNE et BEECHER, dans une étude sur "la réponse au Placebo", classent les sujets en sensibles au Placebo et insensibles au Placebo.

Ils étudient les caractéristiques de ces "Placebos réacteurs" et "Placebos non réacteurs" à l'aide de tests psychologiques variés (Test de RORSCHACH en particulier) et concluent que les sujets réacteurs sont essentiellement des émotifs, s'exprimant abondamment, exposant volontiers leurs problèmes intimes, anxieux, préoccupés de leur santé, et en général plus accessibles au sentiment qu'au raisonnement, alors que les sujets non réacteurs révèlent un contrôle émotionnel bien supérieur, et souvent plus de rigidité affective que la normale.

PICHOT rejoint en partie ces conclusions mais estime qu'il reste en ce domaine bien des points obscurs. Il suggère, qu'outre les caractéristiques générales de la personnalité, la réaction au Placebo peut dépendre de "l'expérience individuelle de chaque sujet".

C)- LA PERSONNALITE DU MEDECIN

Cette personnalité du médecin est un facteur de la plus haute importance dans l'activité d'un Placebo.

La réponse au Placebo sera différente, suivant l'attitude consciente, ou parfois inconsciente que le médecin adopte à son égard, et du mode de prescription qui en résulte. C'est ainsi que GUTTMAN, utilisant un Placebo chez des sujets atteints d'ulcères gastriques, a 70% de résultats favorables, si le médecin commence la cure, en déclarant qu'il s'agit d'un médicament nouveau, dont on espère le plus grand bien. Il n'y en a plus que 25%, si l'infirmière qui distribue les comprimés signale que c'est une médication nouvelle, dont on veut savoir si elle exerce une action thérapeutique valable.

Ce véritable "effet Placebo du médecin" est évidemment intimement lié à la foi qu'il a dans la thérapeutique instaurée. Il peut parfois s'établir à son insu. WOLF rapporte ainsi l'observation d'un malade qui souffrait d'asthme depuis de longues années, et qui se prêtait volontiers à toutes les expérimentations de thérapeutiques nouvelles.

Son médecin traitant lui administre une spécialité, encore à l'étude, et sur laquelle on fondait de grands espoirs. L'asthme disparaissait pendant les périodes de traitement, et réapparaissait à l'arrêt de celui-ci. Dans l'intention de contrôler plus objectivement l'efficacité réelle de cette préparation, le médecin la remplace alors par un Placebo. En alternant spécialité et Placebo, les résultats les plus nets sont en faveur de la spécialité.

Le médecin, qui tenait au courant de son expérimentation le Laboratoire qui lui avait fourni la spécialité, vit alors celui-ci lui avouer qu'il avait envoyé lui-même un Placebo en lieu et place de la médication annoncée !

Notons également, ce qui est important, que la personnalité du médecin intervient aussi sur l'activité des drogues actives. Lorsque l'isoniazide fut découverte, l'enthousiasme des médecins se répercutait sur les malades, et l'on voyait danser des tuberculeux pulmonaires dans les couloirs du BELLEVUE-HOSPITAL de New York. Cette action euphorisante était attribuée à l'isoniazide. L'isoniazide existe toujours, mais l'enthousiasme des premiers jours s'étant modéré, il y a longtemps que l'action euphorisante de ce médicament s'est également atténuée.

D)- STATISTIQUES

Pour fixer les idées sur l'ampleur de l'effet Placebo, l'étude des diverses publications consacrées à ce sujet permet de situer autour de 35% la proportion de sujets qui réagissent à l'administration d'un corps pharmacologiquement neutre.

La revue générale de HAAS, qui groupe 14.000 sujets, permet de retenir ce chiffre.

BEECHER insiste également sur ce pourcentage que l'on retrouve de façon assez constante.

Ce n'est cependant qu'une valeur moyenne, qui est susceptible de fluctuations. Dans l'expérimentation du Dr BARBIZET, que nous relatons par la suite, le pourcentage atteint 50%. Il est bien évident, comme le note d'ailleurs PICHOT, que les nombreux facteurs qui interviennent dans l'activité d'un Placebo, peuvent faire varier ce pourcentage.

On peut remarquer cependant qu'il est très rare qu'il descende au-dessous de 30%.

Le tableau ci-après, que nous empruntons à BEECHER, le met en évidence.

-:-:-:-

TENTATIVE D'EXPLICATION

DE L'EFFET PLACEBO

Pour tenter d'expliquer l'activité d'un Placebo, il faut commencer par essayer d'analyser l'activité d'une drogue pharmacologiquement noble. Seule, la connaissance de la nature de l'activité de cette catégorie de drogues peut permettre l'approche et la compréhension de l'effet Placebo.

REVERCHON et SAPIR, dans une communication sur les modes d'action médicamenteuses en médecine psychosomatique, ont étudié les composantes de l'action globale d'une drogue. L'activité spécifique d'une drogue ne représente jamais, disent-ils, 100% de l'action globale de cette drogue.

A côté de cette action spécifique, interviennent des facteurs de correction qui sont, pour eux :

a)- L'action secondaire, c'est-à-dire ce qu'il est convenu d'appeler les "side effects".

b)- Une action thymique, qui représente les modifications de l'humeur du sujet, modifications provoquées par l'action spécifique et l'action secondaire de la drogue.

c)- Une action affective, véritable facteur psychologique.

Il est évidemment tout-à-fait impossible de calculer dans quelles proportions interviennent ces différents "facteurs de correction", mais ce que l'on peut retenir, c'est qu'ils interviennent toujours, quel que soit le type de la drogue en jeu.

L'action spécifique d'une drogue ne représente qu'une fraction de son action globale. Il est bien certain que lorsqu'il s'agit de pénicilline, cette action spécifique est voisine de 100%, mais elle n'atteint cependant pas les 100%. Par contre, s'il s'agit d'un Placebo, l'action affective sera très

proche de l'action globale.

On peut ainsi distinguer dans l'action d'une drogue pharmacologiquement active, une composante spécifique, et une composante aspécifique (action affective).

Toute prescription, toute thérapeutique, alors même qu'elle ne voudrait mettre en jeu que le facteur spécifique de la drogue utilisée, met en jeu son facteur aspécifique. Ce facteur aspécifique n'est autre que l'effet Placebo, qui est bien "la différence observée, lors de l'administration d'une drogue pharmacologiquement active, entre le résultat obtenu et celui imputable à l'action pharmacodynamique de cette drogue".

L'action imputable aux propriétés pharmacodynamiques d'un médicament est un des types d'action de ce médicament. Mais cette composante spécifique n'agit pas isolément, et de façon constante. Il s'établit une véritable compétition entre les deux composantes spécifique et aspécifique du médicament. Cette compétition va naître de la relation médecin-malade, et de la prescription qui va la sanctionner. Elle ne sera pas sans modifier plus ou moins profondément l'efficacité de la drogue prescrite.

On sait depuis longtemps, et BEECHER le rappelle, que la morphine, même à des doses élevées, ne soulage pas une douleur d'origine expérimentale, alors que des doses identiques, ou plus faibles, sont efficaces pour soulager une douleur d'origine pathologique. C'est admettre que l'importance d'un stress peut modifier le degré d'efficacité d'une drogue active. Cette notion n'est pas nouvelle, elle est cependant, le plus souvent, oubliée en pratique.

Au risque d'énoncer, à nouveau, des évidences, il faut rappeler que l'action propre de toute médication est potentialisée par l'acuité des symptômes qui nécessitent sa prescription.

C'est cette importance du stress, et toute maladie crée un stress, qui détermine l'étendue de l'effet Placebo et ajoute des dimensions nouvelles aux propriétés proprement pharmacodynamiques de la drogue administrée.

En d'autres termes, la connaissance des propriétés pharmacologiques d'une drogue permet de l'identifier, et de la ranger dans une catégorie déterminée. Elle ne saurait cependant préjuger exactement de son activité finale. Car, à partir du moment où cette drogue est prescrite, à partir de l'instant

où elle intervient dans la relation médecin-malade, elle va voir son action s'intensifier ou s'atténuer, et, de toute façon, se transformer, en fonction d'une situation (maladie), d'un prescripteur (médecin), et de la personne qui la reçoit (malade).

Essayer d'analyser cette relation médecin-malade, qui est le support de l'activité spécifique de toute médication, et la source même de l'activité des Placebos purs, est évidemment chose malaisée.

Il faut cependant éviter de se contenter, à cet égard, d'employer comme le rappelle PICHOT, "des termes aussi ambigus que suggestion et suggestibilité, sans réelle valeur explicative".

La maladie, comme tout stress, entraîne, chez celui qui la subit, de profonds bouleversements psychiques et physiologiques. En fonction de sa personnalité, de son expérience antérieure, parfois même de son milieu social, le patient peut accepter cette maladie, ou essayer de la combattre, de la minimiser. Il en résultera des attitudes subjectives envers la maladie, le médecin, et la médication prescrite, qui vont entraîner des modifications profondes et importantes.

Rappelons-nous l'expérience de CLEGHORN: l'injection de quelques cm³ de sérum physiologique, entraîne, chez un anxieux, les mêmes modifications humorales que l'injection de 25 mmgr d'A.C.T.H. chez un sujet normal.

Il est bien évident que le sérum physiologique pourrait être remplacé par tout autre soluté, le résultat serait le même. Ce qui provoque cette modification humorale, c'est l'injection elle-même, ressentie par le patient comme une agression extérieure, ou une tentative faite pour l'aider, mais, de toute façon, comme une intervention d'autrui cherchant à modifier son état de santé.

Il en est de la prescription de toute drogue comme de l'injection de sérum physiologique dans l'expérience de CLEGHORN. Le malade voit dans l'arrivée du médecin et la prescription thérapeutique qui va en découler, une intervention qui lui est extérieure.

Il ne se trouve plus seul en face de cette situation anormale créée par sa maladie, situation à laquelle il n'est pas, en général, préparé.

Il va adopter à l'égard de son médecin, en fonction de sa personnalité propre, de la personnalité de ce dernier, de la nature de la maladie qui

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF PLACEBOS IN SEVERAL CONDITIONS

CONDITION	STUDY	PLACEBO		PATIENTS No	% satisfac- tory relief ved by a pla- cebo
Severe post operative wound pain	KEATS AS and BEECHER H.K - "J. Pharmacology and Exp. Therap." - 100 - 113 n 1950.....	Saline	IV	118	21 %
	BEECHER H.K and Others - "U.S Armed Forces M.J" 2 - 1269 - 1276 1951.....	Saline	SC	29	31 %
	KEATS A. S. and Others - "Jama" - 147 - 1761 - 1763 - 1951	Saline	IV	34	26 %
	BEECHER and Others " J. Pharmacology and Exp. Therap." 109 - 393 - 400 - 1953.....	Lactose	PO	52 36 44 40	40 26 34 33%
	LASAGNA and Others - "A.J. Med." 16 - 770 - 779 - 1954	Saline	SC	14 20 15 21 15 15	50 37 53 40 40 15
Cough	GRAVENSTEIN J.S. and Others - "J.Applied Physiology" 7 - 119 - 139 - 1954.....	Lactose	PO	22 22	36 43
Drug induced mod changes	LASAGNA on Others - "JAMA" - 157 - 1006 - 1020 - 1955	Isotonic Sodium Chloride	SC	20 30	30 % 30 %
Pain from angina pectoris	EVANS W. and HOYLE C. "Quart J. Med. 2 - 311 - 318 - 1933 Travell J. and Others - "Ann. NEW-YORK Academ. Sc" 52 - 345 - 353 - 1949 GRATNER T. and Others "Am.J.Med." 9 - 143 - 155 - 1950	Sodium bicarbonate Placebo Lactose	PO PO PO	19 199	26 % 52 %
Headache	JELLINECK - 1946	Lactose	PO	199	52 %
Seasickness	GAY and CARLINER - 1949.....	Lactose	PO	33	58 %
Anxiety and Tension	VOLE and PINSKY - "JAMA" 155 - 339 - 341 - 1954	Lactose	PO	31	30 %
Common Cold	LICHL H.S - "JAMA" - 101 - 2045 - 2049 - 1933...	Lactose	PO	Cold acetate 110 Suba- cetes capsules 42	35 % 35 %

l'affecte, une attitude qui se reportera sur la médication prescrite.

Car pour lui, malade, cette prescription est la matérialisation des rapports qui viennent de se nouer, au cours de cette relation, avec le personnage à la fois rassurant et redoutable, qui vient d'intervenir; une fois le médecin parti, il va rester de lui une ordonnance, et ces médicaments qui deviennent en quelque sorte pour lui des symboles et qu'il va investir de valeurs qui dépassent leur action spécifique propre.

On voit donc, comme le rappellent HELD, PUECH et ROBIN, que le médicament, outre son action spécifique propre, a, pour celui qui l'absorbe, une signification, signification qui dépend de la qualité de la relation malade-médecin, et, au fond, de la signification qu'a le médicament pour ce dernier.

C'est dans cette optique que l'on peut comprendre que la personnalité du thérapeute peut influencer, ou parfois même supporter, l'activité d'un traitement. Influencer, lorsque, lors de la prescription d'une drogue active, le praticien cherche à en potentialiser l'activité en développant sciemment sa composante aspécifique.

Supporter, lorsque, lors de la prescription d'un Placebo pur, il cherche à matérialiser les rapports qui viennent de s'établir, à prolonger le dialogue noué, répondant ainsi à l'appel plus ou moins formulé du malade.

Ce côté aspécifique de toute thérapeutique, comporte, en pratique, deux aspects :

a)- un aspect matériel - il est représenté par un certain nombre de mesures: mise au lit du malade, prescription d'un régime alimentaire, ré-équilibre des conditions physiologiques normales.

Ces mesures sont importantes, car elles permettent d'amorcer le deuxième aspect de cette thérapeutique aspécifique qui est :

b)- L'aspect psychologique: cet aspect psychologique consiste, de la part du médecin, à établir, entre lui et son malade, une relation sécurisante, une bonne communication, toutes choses qui demandent beaucoup de patience, et une intuition qui va guider cette préoccupation de comprendre, d'aider et de soulager.

Créer un tel climat de confiance et de compréhension mutuelle, essayer d'emporter l'adhésion du malade à l'égard des décisions thérapeutiques prises, le convaincre de l'efficacité des drogues prescrites, c'est là encore, faire oeuvre de thérapeute, et renforcer ou susciter l'action de ces drogues, en essayant d'orienter favorablement les réactions du malade à leur égard.

Ce n'est, non seulement pas une démarche inutile, mais une démarche indispensable, si l'on veut obtenir d'une thérapeutique quelconque, le maximum du résultat escompté.

Il faut, en effet, souligner que certaines réactions d'intolérance à des médications actives, ne sont vraisemblablement pas directement liées aux propriétés proprement pharmacodynamiques de ces drogues, mais sont, en fait, l'extériorisation, parfois bruyante, des sentiments que leur portent les patients, ou qui, à travers elles, sont portés au thérapeute qui les a ordonnées. On peut se rappeler, à cet égard, que ces réactions d'intolérance surviennent après administration de Placebos purs, ce qui est bien la preuve que toute médication, quelle qu'elle soit, est investie par celui qui la reçoit de valeurs qui dépassent, renforcent, ou parfois même remplacent l'action propre de cette médication. PUECH et ROBIN citent, à cet égard, le cas d'une schizophrène stabilisée depuis longtemps, mais insuffisamment cependant pour suspendre l'hospitalisation, en raison surtout de difficultés socio-familiales.

Chez cette malade, qui recevait tous les soirs un cachet contenant un cocktail somnifère, on remplaça peu à peu les produits actifs, par des produits inactifs, jusqu'à administration pure et simple d'un Placebo. Mme R. continuait à fort bien dormir. Après un mois et demi, on lui révéla la "supercherie" en lui disant que les cachets ne contenaient rien, et qu'elle pouvait donc dormir sans médication d'aucune sorte. Or, le soir même du jour où lui fut faite cette révélation, Mme R. réclama son cachet. L'infirmière lui montra les boulettes de mie de pain qui le composaient. Cela ne fait rien, répondit-elle, je le prendrai quand même. Et elle dormit fort bien cette nuit-là.

Quant aux rapports qui peuvent exister entre la personnalité du thérapeute et l'activité de la drogue qu'il prescrit, PUECH et ROBIN rapportent l'observation d'une malade, suivie par l'un d'eux en psychothérapie et qui demandait sans cesse des médicaments qui lui étaient refusés, afin de ne pas gêner le déroulement de la psychothérapie.

Comme on lui faisait cependant remarquer qu'elle avait par ailleurs des calmants donnés par un autre médecin: "Mais, répondit-elle, cela ne me fait rien" - Pourquoi ? - Parce que ce n'est pas vous qui me les donnez !"

Cas limite, peut-être, mais qui a l'intérêt de montrer que la composante aspécifique d'une thérapeutique peut parfois se développer aux dépens de la composante spécifique et finir par l'annuler. Si, en général, elle n'est pas aussi importante, il faut se rappeler qu'elle existe toujours, quelle que soit la nature de la drogue mise en jeu. Liée à la relation médecin - malade, cette composante aspécifique peut renforcer, inhiber, ou parfois même, nous venons de le voir, annuler l'activité spécifique d'une drogue.

Ce facteur aspécifique apparaît donc comme le support même de l'activité des Placebos, qui ne sont pas des substances à action mystérieuse, mais sont le support, la matérialisation de ces forces inter-psychologiques puissantes, que met en jeu, dans le cadre de la relation médecin - malade, la prescription de toute drogue.

-:-:-

UTILISATIONS DU PLACEBO

A - UTILISATION EXPERIMENTALE

1° - Rappel Historique

En expérimentation pharmacologique, l'objectivité est chose malaisée. Lorsque l'on parcourt les articles de revues médicales parus il y a une dizaine d'années, on ne peut qu'être frappé de lire de nombreux articles, sérieux et documentés, où l'on chante les louanges de médications qui se sont avérées par la suite inefficaces.

Ce danger de l'illusion thérapeutique, tout chercheur le connaît bien, et essaie dans la mesure du possible, de le réduire au maximum :

C'est ainsi que l'on prit tout d'abord l'habitude de comparer les résultats obtenus au cours d'une expérimentation pharmacologique à ceux que l'on pouvait obtenir sur des sujets témoins, qui ne recevaient pas le médicament à l'étude.

On devait cependant rapidement s'apercevoir que pour louable qu'il soit, le procédé demeurerait très insuffisant.

Comment rendre compte autrement des variations importantes, souvent déroutantes et contradictoires, que l'on observait au cours de ces expérimentations, alors qu'elles se déroulaient avec tout le sérieux requis ?

C'est alors que l'on introduisit en recherche thérapeutique, le contrôle par placebo, élevant ainsi celui-ci à la dignité d'instrument de contrôle, et attirant par la même occasion, l'attention des

chercheurs sur les placebos eux-mêmes.

GREINER et ses collaborateurs, en 1950, en utilisant le système du "Daily Report Card", associé à la technique des placebos, se livrent à une étude très sévère de l'efficacité des drogues s'opposant à la douleur cardiaque dans l'angine de poitrine. Le contrôle par placebos doit permettre, à leur avis, d'apprécier la valeur exacte d'une thérapeutique, en permettant d'évaluer l'importance du facteur psychologique, et de déterminer ainsi le coefficient thérapeutique réel.

Le Professeur SOULIE, quant à lui, en 1954, dans un travail sur l'utilisation de la méthyl 3 chromone comme traitement de l'angine de poitrine, constate que sur les 71 % d'améliorations obtenues, la technique du placebo permet d'en attribuer 22 % à la psychothérapie. Celle-ci éliminée, on n'obtient plus qu'une amélioration sur deux. Il en conclut, qu'à son avis, toute expérimentation ne prenant pas de telles précautions est sans valeur pour juger de l'efficacité réelle d'un médicament.

Ces mêmes conclusions se retrouvent dans une étude de PLUVINAGE sur les placebos, où l'auteur estime qu'ils doivent être employés afin de juger toute thérapeutique ne permettant pas de conclusions objectives. Sans cette garantie, "on risque d'introduire dans la pharmacopée moderne des substances qui n'auraient pas plus d'efficacité que les poudres de momie de l'ancienne pharmacopée".

2° - Technique d'emploi

En pratique, le contrôle par placebo de l'activité d'un médicament consiste, on le sait, à administrer concurremment à des sujets d'expérience, le médicament à tester et un placebo, qui lui ressemble exactement. Les sujets restent dans l'ignorance de l'identité réelle du produit qui leur est administré (Blind Test). Dans le but d'éliminer d'autre part au maximum toute interférence psychologique, les médecins ou le personnel hospitalier qui administrent

les produits peuvent aussi ignorer, au même titre que les sujets d'expérience, la teneur réelle des comprimés (ou gouttes, suppositoires, injections, etc...) qu'ils délivrent (double blind Test). A la fin de l'expérimentation qui peut porter sur des mois, les résultats attribués au médicament actif et au placebo sont rassemblés, confrontés, la teneur réelle des produits étudiés n'étant révélée le plus souvent qu'après estimation définitive de ces résultats.

A la lecture de ces résultats, on peut, en fin de compte, comparer l'activité du médicament testé à celle du placebo, pharmacologiquement neutre. Si l'activité de ce médicament est supérieure à celle du placebo, il est, en général, admis à pénétrer dans la pharmacopée moderne.

Si par contre, cette activité est inférieure, ou simplement égale à celle du placebo, il a peu de chances d'être retenu.

3° - Exemple d'expérimentation contrôlée par placebo

L'intérêt du contrôle par placebo ne saurait mieux être illustré que par le compte-rendu de l'expérimentation, menée par le Dr BARBIZET.

Il s'agissait de tester l'activité d'une drogue, présentée sous forme de suppositoires, et dont l'activité antalgique était supposée être particulièrement nette sur les migraines, et, à un degré moindre sur d'autres types d'algies, céphalées banales, algies faciales diverses, névralgies diverses. L'expérimentation se déroula sur une année entière.

Pendant les six premiers mois, la méthode du "Double Blind Test" fut employée; pendant les six derniers mois, le personnel hospitalier était au courant de la nature réelle des médicaments administrés. Les suppositoires contenant la drogue active étaient les suppositoires B, les suppositoires placebos étaient les BX.

Sur les 60 malades traités, 40 seulement, ayant satisfait à la contre-épreuve du placebo furent retenus.

Ces 40 malades se répartissaient en :

- 25 migraines typiques
- 6 céphalées non migraineuses
- 4 névralgies faciales typiques ou atypiques
- 5 névralgies diverses.

Pour confronter les résultats, le code suivant avait été adopté :

- 0aucun effet
- X légère atténuation
- XX crise franchement écourtée
- XXX efficacité totale et rapide.

Les résultats se classent ainsi :

a) - Action sur les migraines typiques

- Les suppositoires B (principe actif) sont responsables de 21 X
- Les suppositoires BX (placebos) sont responsables de 26 X

b) - Action sur les céphalées non migraineuses

- Les suppositoires B (principe actif) sont responsables de 7 X
- Les suppositoires BX (placebos) sont responsables de 11 X

c) - Action sur les algies faciales

- Les suppositoires B (principe actif) sont responsables de 3 X
- Les suppositoires BX (placebos) sont responsables de 4 X

d) - Effet sur les névralgies diverses

- Les suppositoires B (principe actif)
sont responsables de 3 X
- Les suppositoires BX (placebos)
sont responsables de 11 X

Soit au total pour tous les cas traités :

- Suppositoires B 34 X
- Suppositoires BX 52 X

On peut, à la lecture de ces résultats, tirer plusieurs conclusions :

- Les suppositoires B (principe actif) n'ont pas plus d'efficacité clinique que les suppositoires BX (placebos).
- Sur 25 migraineux traités, 14 ont été améliorés par le seul placebo. Il en est de même pour les autres types d'algies, sur lesquels les placebos ont eu, à diverses reprises, un effet notoire.

Il n'est alors pas exclu que l'on puisse aussi attribuer à l'effet placebo les résultats constatés avec les suppositoires B (principe actif).

Cette expérimentation semblait en toute évidence amener à refuser une action pharmacodynamique à cette drogue puisque son activité ne s'était pas révélée être supérieure à celle d'un simple placebo.

C'est du reste la conclusion qui fut remise à la firme pharmaceutique qui avait demandé cette expertise

Or ces suppositoires, ainsi refusés, étaient utilisés dans un pays voisin depuis des années à la grande satisfaction des malades et des médecins.

Comment expliquer ces résultats contradictoires ?

- Doit-on admettre que l'action favorable constatée en Angleterre était due au seul aspect aspécifique, à l'action placebo du médicament ?
Signalons cependant qu'il contenait des principes actifs dont l'efficacité est très généralement admise dans le traitement de la migraine, tel le tartrate d'ergotamine.
- Ou ne doit-on pas se demander si les conditions "apparemment "aseptiques" - de l'expérimentation ne contenaient pas en fait des éléments - telle la multiplication du contact médecin-malade que nécessite la longue expérimentation en double blind-test - qui, en augmentant la part de l'aspect non spécifique de l'acte thérapeutique, masquait une action spécifique, pharmacodynamique cependant réelle et écrétait les différences d'efficacité entre la drogue et le placebo ?

On saisit l'importance de ce problème qui remet en question les garanties de rigueur expérimentale que semblait apporter l'utilisation systématique du placebo en expérimentation, soit sous forme de blind-test, soit sous forme de double blind-test.

4° - Discussion sur l'emploi des placebos

Si l'emploi des placebos permet, dans bon nombre de cas, de se faire une idée plus objective sur l'activité réelle d'une drogue, on doit cependant faire à leur égard, un certain nombre de réserves.

a) - La première concerne cette opposition que l'on voit obligatoirement apparaître, au cours d'une expérimentation contrôlée par placebo, entre le médicament à l'étude, drogue pharmacologiquement noble, et le placebo, produit inactif, substance inerte, indigne de figurer dans la pharmacopée.

Nous savons que pour une substance inerte, le placebo révèle à l'occasion, de bien surprenantes propriétés. Nous savons également que l'activité d'une drogue ne saurait être imputable, dans sa totalité, à ses seules propriétés pharmacodynamiques.

Or, lorsque l'on compare les résultats d'une expérimentation pharmacologique contrôlée par placebo, et que l'on constate par exemple, que le médicament testé est actif dans 65 % des cas, alors que le placebo ne l'est que dans 40 %, on a évidemment tendance à attribuer ces 65 % de résultats positifs aux seules propriétés pharmacodynamiques du produit.

C'est ainsi oublier, plus ou moins consciemment, que l'effet placebo existe aussi pour la médication active. Il est, nous l'avons vu, intimement lié à lui, il fait partie de lui, il est une des composantes (composante aspécifique) de son activité globale. Dès lors, on est en droit de se demander si l'on peut tirer argument d'une différence faible, et si l'on ne devrait pas exiger d'un médicament testé une différence statistique plus hautement significative que celles dont font état nombre de protocoles d'expérimentation.

A l'inverse , et c'est ce qui fait la complexité du problème, l'absence de différence statistique vraiment significative entre placebo et médicament étudié ne prouve pas nécessairement que celui-ci soit privé de toute efficacité.

En acceptant, sans les critiquer et les analyser, les résultats d'un protocole d'expérimentation avec contrôle par placebo, on risque parfois d'être trop sévère pour le médicament étudié.

C'est ainsi que dans un travail portant sur l'action de la vitamine P.4 sur les oedèmes d'origine veineuse ou lymphatique des membres inférieurs, FABRE obtient 72 % d'améliorations subjectives avec la vitamine P.4 et 58 % avec les placebos. Il en conclut qu'il ne peut faire état d'une différence aussi peu significative, et que l'on pourrait être en droit de douter de l'action de la vitamine P.4 sur les troubles fonctionnels de l'insuffisance veineuse chronique. Or, en fait, cette action est fort probable, vu la réalité des améliorations objectives (44 % pour la vitamine P.4, contre 10 % pour le placebo), mais, et ceci est très important, les conditions de l'expérimentation ne permettent pas de la mettre en évidence de façon irréfutable.

En effet, note FABRE, "les troubles circulatoires veineux des membres inférieurs, ont la propriété de varier de façon spectaculaire selon quantité de facteurs, indépendants du traitement. Le plus souvent, les malades viennent consulter à un moment où leurs jambes sont douloureuses et oedématisées. Cette première consultation est suivie d'un certain nombre de mesures d'hygiène, repos, élévation des pieds du lit, etc...D'autre part, les conditions météorologiques changent rapidement, et la fin d'une vague de chaleur soulage toujours ces malades. Le premier médicament prescrit, actif ou non, soulage toujours ces malades".

Cette constatation est à rapprocher de celle de MORISON, qui dans son étude sur la corticothérapie locale, signale lui aussi que quelque soit la substance injectée (placebo ou corticoïde), la première administration est supérieure à celle obtenue par les administrations suivantes.

On voit ainsi toute l'importance que les facteurs de correction doivent jouer dans l'appréciation finale des résultats d'une expérimentation pharmacologique. L'expérimentation citée plus haut a le mérite d'introduire cette notion de relativité, que le contrôle par placebo a tendance à estomper. Elle permet de souligner que dans certaines conditions, l'efficacité d'un médicament, quelles que soient les précautions prises, peut échapper à la démonstration.

b) - Une réserve plus importante concerne le principe même du contrôle par placebo, et ses modalités d'application.

Le principal but de ce contrôle est en effet d'éliminer, dans la mesure du possible, la part qui revient à ce que l'on a convenu d'appeler le facteur spécifique.

Dans ce but, une expérimentation qui se veut scientifique, va multiplier les précautions.

On a en particulier pensé, qu'afin de faire preuve de plus

de rigueur scientifique, il fallait non seulement contrôler par placebo la drogue à étudier, mais sélectionner à l'avance les sujets qui doivent être soumis à l'expérimentation.

LASAGNA et BEECHER, en particulier, pensent qu'il est possible, à l'aide de tests de personnalité, de classer à l'avance les sujets en "Placebos réacteurs" et "Placebos non réacteurs".

Les "Placebos réacteurs" sont alors éliminés, et les sujets d'expérience uniquement recrutés parmi les "placebos non réacteurs".

En fait, ce souci d'objectivité risque de fausser toute l'expérimentation, les sujets qui ne réagissent pas au Placebo étant parallèlement des sujets qui réagissent mal, peu ou pas au médicament actif.

On risque ainsi d'aboutir à un résultat tout à fait défavorable pour le médicament étudié dans des conditions tellement "aseptique", qu'elles sont pour le moins extraordinaires. Car, à moins de souscrire à l'idée d'une clientèle médicale présélectionnée, ayant satisfait, avant toute démarche thérapeutique, au questionnaire de personnalité de CATELL ou au Test de RORSBACH et classée en "placebos réacteurs" et "placebos non réacteurs", en pratique médicale courante, les conditions d'application sont tout à fait différentes.

Il n'est pas question de mettre en doute l'intérêt que peut présenter le contrôle par placebo en expérimentation pharmacologique. Il peut rendre des services, et marque certainement un progrès dans la recherche pharmacologique. Mais il est également dangereux, si son emploi "endort" l'esprit critique qui doit s'exercer à l'égard de tout résultat d'expérimentation.

Il ne dispense pas de l'interprétation des résultats. Bien plus, en matière de placebo, l'objectivité est une gageure. A vouloir à tout prix l'obtenir, on multiplie des démarches, qui peuvent, en fin de compte, aller en partie à l'encontre du but cherché.

La pratique du "Blind Test", par exemple, semble bien être une de ces démarches, conçue dans un but très louable d'objectivité et de rigueur scientifique, mais qui entraîne, en fait une fausse sécurité.

Le "Blind Test" en effet, doit, en principe, réduire au maximum les interférences psychologiques entre malade et médecin (ou son représentant, infirmier, etc...).

Or, que se passe-t-il en réalité ? De deux choses l'une :
- ou le malade reste réellement dans l'ignorance de la nature du produit administré (principe même du Blind Test), et il est alors en droit de se demander le pourquoi de cette prescription anonyme, il peut également développer un sentiment de méfiance vis à vis de ce médicament nouveau, qui n'a pas fait ses preuves; il peut se sentir "utilisé" dans une expérimentation.

- ou bien, il croit tout simplement que le médicament qu'il reçoit est le médicament qu'il recevait jusqu'alors, et il va continuer de développer à son endroit les mêmes sentiments qu'il développait à l'égard du médicament actif.

Dans l'une ou l'autre de ces hypothèses, il entretient ou développe un état émotionnel, qui ne sera pas sans retentir sur le résultat final. Le "Blind Test" ne peut alors prétendre éliminer le facteur psychologique.

Le "Double Blind Test" lui-même, a ses lacunes. Nombre de médicaments étudiés provoquent des effets objectifs et subjectifs si aisément discernables que le médecin qui les administre ne peut ignorer longtemps qu'il les administre.

D'autre part, sur le plan pratique de la conduite de l'expérimentation, il est souvent difficile, pour ne pas dire impossible, de refuser le bénéfice de la drogue active aux sujets de l'expérimentation.

De tels procédés finissent par faire perdre de vue le véritable but de l'expérimentation qui est l'étude du médicament actif, et de lui seul.

Il existe par ailleurs toujours une antinomie réelle entre la nécessité des statistiques et la qualité et l'homogénéité des observations.

S'il n'est pas question de détailler ici les règles, les techniques de l'expérimentation clinique, les précautions dont on doit s'entourer, on peut cependant évoquer les très grandes difficultés que l'on rencontre dans la constitution d'ensemble de populations, la séparation de ces différents ensembles en groupes que l'on comparera, le contrôle que l'on doit exercer sur un nombre suffisamment élevé pour qu'il ait une réelle valeur statistique, et dans l'interprétation des résultats, ce qui pose le problème, souvent ardu, des critères du jugement.

L'utilisation systématique de placebos risque, dans cette perspective, d'accroître les difficultés, puisqu'elle double le nombre des opérations requises.

Ce qui ne serait ailleurs qu'un inconvénient devient ici un très lourd handicap. En effet, la multiplication des opérations de contrôle, des questionnaires, des examens entraînent obligatoirement la multiplication des contacts médecin-malade.

L'établissement d'une fiche de résultats, même faite de la manière la plus impersonnelle du monde, est l'occasion d'un contact malade-médecin.

Le fait même que ce contact soit impersonnel et neutre a son importance et son retentissement.

On peut être ainsi appelé à se demander si l'utilisation systématique du placebo n'est pas un danger, dans la mesure où il risque de développer le facteur aspécifique, qui est lié à la

relation médecin-malade, masquant ainsi le facteur spécifique, que l'on cherchait primitivement à mettre seul en évidence.

Il apparaît en conclusion, que l'interprétation d'une expérimentation menée avec placebo n'est pas toujours aisée.

Au schéma Expérimentation = Etude de l'effet de la drogue comparée à l'étude de l'effet d'un placebo qui n'est pas exact, il faut substituer le schéma.

Expérimentation : Etude de l'effet pharmacologique et de l'effet placebo de la drogue comparés à l'effet d'un placebo.

Dans cette optique, on comprend que selon la drogue étudiée, et surtout selon les conditions d'expérimentation, l'appréciation de l'action pharmacologique réelle de la drogue ne peut être toujours dégagée objectivement.

B - UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

A une époque où la pharmacopée moderne s'enrichit à un rythme accéléré d'armes efficaces, il peut sembler au premier abord assez anachronique d'essayer de situer la place des placebos en pratique quotidienne. En fait, nous allons voir que le problème est bien d'actualité; il se pose à tout moment, avec des incidences sur le plan moral, déontologique et même social.

1° - Avantages de l'utilisation des placebos

Au risque de paraître énoncer une évidence, il faut tout d'abord préciser que les placebos utilisés dans un but thérapeutique et dont nous parlons ici, sont de véritables placebos, des placebos purs, des substances pharmacologiquement neutres.

D'autre part, leur emploi doit se faire en pleine connaissance de cause. En bref, le médecin qui va prescrire un placebo doit savoir qu'il va prescrire une substance inerte, mais dont il prévoit à l'avance les avantages que son patient peut en tirer.

Ces conditions remplies, et à ces conditions seulement, l'emploi de placebos peut présenter un intérêt réel dans un certain nombre d'indications.

a) - Chez des malades qui se voient administrer, pendant un temps plus ou moins long, des opiacés, on peut, pour éviter ou retarder l'apparition de toxicomanies, prescrire en alternance la médication active et un placebo.

On sait, avec BEECHER, que des algies intenses, nécessitant l'emploi de la morphine, sont susceptibles d'être calmées par les placebos, et ce, dans une proportion non négligeable - (1 tiers dans le travail de BEECHER). Il est donc tout à fait légitime de tenter l'expérience, chaque fois que l'emploi prolongé de ces drogues risque de provoquer un état de besoin, avec toutes les conséquences ultérieures que cela implique.

On est toujours à même, en cas d'échec de la tentative, de revenir à la médication primitivement instaurée.

On peut ainsi parfois, grâce à l'emploi judicieux de placebos, diminuer peu à peu et supprimer les opiacés, sans que le malade en soit affecté.

b) De même, l'emploi massif de ces drogues, à la phase terminale d'une néoplasie par exemple, peut entraîner des effets secondaires gênants, ou même dangereux.

On sait les problèmes qui peuvent se poser au praticien, obligé, pour soulager, de manier des doses de plus en plus élevées, et de plus en plus toxiques.

L'emploi de placebos peut éventuellement permettre une diminution de la posologie, et pour un même résultat antalgique, un confort accru pour les malades.

c) - Ce qui est vrai pour les opiacés l'est également pour un grand nombre de sédatifs, d'hypnotiques, et pour bien des drogues "dites tranquillisantes".

L'emploi judicieux de placebos peut, là aussi, éviter l'apparition de ces "toxicomanies", de plus en plus nombreuses. Il ne sera réellement utile dans la majorité des cas, que s'il est accompagné d'un véritable "réajustement psychologique", mais en attendant que s'instaure cette indispensable psychothérapie, la prescription de placebo, qui est déjà, en elle-même, une amorce psychothérapique a eu moins le mérite de ne pas grver, pharmacologiquement parlant, l'avenir de ces malades.

d) - Au cours d'une affection organique aiguë, la prescription d'un placebo peut mordancer l'action proprement spécifique de la médication instaurée.

Cette potentialisation psychothérapique peut et doit être recherchée, chaque fois que l'atmosphère psychologique la rend nécessaire et souhaitable.

Il peut sembler logique d'employer à cet effet un placebo pur, et de ne pas affecter à cet usage des médications pharmacologiquement actives, mais dans le cas particulier, peu ou pas spécifiques avec les inconvénients inhérents à de telles préparations.

e) - Au terme d'une première entrevue malade-médecin, et en attendant que soit posé un diagnostic, la prescription d'un placebo peut permettre au médecin de répondre au désir d'un grand nombre, de ne pas rester les mains vides.

Le placebo matérialise ainsi cette première entrevue, établit de façon tangible le contact, permet au malade de se montrer plus patient, mais ne perturbe pas pour autant l'évolution de l'affection en cours.

f) - Dans le même ordre d'idée, la prescription de placebos purs, aux malades hospitalisés en instance d'examen, peut répondre à la même préoccupation.

Ces malades, dans l'attente des résultats d'examens paracliniques qui doivent déterminer le traitement, ne peuvent être que les bénéficiaires d'une telle pratique.

Dans la mesure où l'organisation actuelle ne saurait permettre d'accorder, comme le dit plaisamment BALINT, "la même attention routinière à l'état psychologique des opérés qu'à leur bocal d'urines", cette pratique, pour aussi standardisée et insuffisante qu'elle soit, peut permettre, dans certains cas, d'apaiser cette tension émotionnelle créée par la maladie, l'hospitalisation, et l'attente, souvent inévitablement longue, de la décision thérapeutique.

g) - Les placebos peuvent également, appliqués à une grande échelle, permettre de juger de l'opportunité et de l'efficacité de certaines habitudes thérapeutiques.

On peut à cet égard, rappeler l'expérience de FOLLIN, CHANOIT, PILON et HUCHON portant sur la population entière d'un pavillon de Service Psychiatrique, où étaient hospitalisées des psychoses chroniques.

Ces auteurs, estimant que l'on cède souvent à une solution de facilité, en prescrivant, par cure de très longue durée, la chlorpromazine dans les cas de psychoses chroniques, vont substituer, pendant 9 mois, un placebo à la chlorpromazine en gouttes, administrée jusqu'alors.

Cette substitution se passe dans le plus grand secret, seuls le chef de service, deux assistants et un interne, chargés du pavillon, étant au courant de l'expérience. Les résultats confrontés en fin d'expérimentation permettent de constater que le remplacement de la chlorpromazine par un placebo n'a pas empêché, ou semble même avoir parfois facilité l'amélioration de certains malades.

Plus de 50 % des malades du pavillon ont été améliorés. On peut d'autre part observer que l'atmosphère générale du pavillon, en tant qu'organisme communautaire à visée thérapeutique, n'a pas été modifié.

h) - L'emploi de placebos peut enfin venir confirmer ou infirmer la justesse de certains travaux d'anatomophysico-pathologie.

C'est ainsi, entre autres, que les résultats obtenus par FRIEDRICH et TIBOR, de BUDAPEST, apportent un support valable à la théorie cortico-viscérale des ulcères (BYKOV).

2° - Inconvénients de l'utilisation des Placebos

Les Placebos purs ne présentent guère d'inconvénients au point de vue thérapeutique, dans la mesure, nous l'avons vu, où ils sont employés en pleine connaissance de cause.

Comme le rappelle FAURE, et c'est important : "le placebo est une médication dont celui qui la prescrit n'est pas dupe.... Le médecin sait qu'il prescrit un placebo, et rien de plus qu'un placebo. Le malade perçoit qu'il reçoit un médicament, et rien de moins qu'un médicament."

Voilà effectivement quel devrait être le raisonnement de tout utilisateur de placebo, en thérapeutique. Malheureusement, cette utilisation rationnelle et consciente est, le plus souvent, délaissée au profit de l'emploi de ce que l'on peut appeler "les placebos impurs".

Il existe en effet une démarche thérapeutique très répandue, qui consiste à administrer, de façon machinale, et presque réflexe, un certain nombre de médications peu actives, du moins aux posologies prescrites, non spécifiques, avec l'espoir plus ou moins formulé, que le malade "y trouvera son profit".

Ainsi, du fait de leur utilisation inadaptée, vont entrer dans cette vaste catégorie des placebos impurs, la plupart des vitamines, les préparations dites "toniques", les doses infimes de phénobarbital, bien des substances dites tranquillisantes, etc.. etc...

Les dangers de pareille pratique sont évidemment nombreux et graves.

- Un danger moral, tout d'abord : que peut penser de son médecin (et du médicament prescrit), le patient

qui quitte le cabinet de consultation accompagnée de la fameuse phrase : "Essayez donc cela, si ça ne vous fait pas de bien, ça ne vous fera pas de mal ? Notons au passage que la connaissance des placebos, et leur emploi judicieusement raisonné, éviterait de telles phrases dont le retentissement sur le malade peut être plus profond qu'on ne saurait le soupçonner.

- Mais un danger plus grave encore, semble-t-il, réside dans le fait qu'un médecin débordé, trop pressé, se trouvant devant un "fonctionnel", va avoir la tentation, sans entreprendre un véritable examen, de prescrire un de ces placebos impurs.

La tentation est effectivement si forte, qu'il lui arrive d'y succomber.

Il n'est pas question ici d'erreur de diagnostic. L'emploi des "placebos impurs" évite, empêche de poser un diagnostic.

Devant tous ces "chroniques", il est évidemment plus facile, de prescrire rapidement "quelque chose", plutôt que d'essayer d'analyser les raisons qui les conduisent périodiquement chez leur médecin.

En agissant ainsi, on renonce, ou on ne pense pas à aborder le fond du problème, on s'écarte de la recherche du diagnostic étiologique, qui est parfois longue, et difficile. On prescrit un "placebo impur", croyant "faire plaisir" au malade.

En fait, le médecin qui agit ainsi pour contenter son malade, et s'en débarrasser, fait un mauvais calcul. Outre qu'il a peu de chance de le contenter, il risque d'autre part, de le voir vite réapparaître. Il serait plus profitable pour le médecin et son malade que soit abordé, une bonne fois, le véritable problème. Tout praticien de médecine générale n'est pas toujours qualifié pour conduire une psychothérapie. Il est cependant le seul à pouvoir décider de son opportunité.

Qu'au lieu de prescrire, devant de tels malades, n'importe quelle médication peu efficace ou plus ou moins symptomatique, le médecin envisage une analyse de leurs antécédents, de leurs habitudes, de leur mode de vie, il aura déjà fait du bon travail.

Il peut alors, pour donner confiance au malade, pour lui donner l'occasion de renouer le dialogue, prescrire un placebo, et un "placebo pur".

Ce recours au Placebo est légitime, dans la mesure où il s'inscrit "comme un épisode intermittent, un moment de la relation médecin-malade, une simple étape dans un cheminement thérapeutique objectivement envisagé et pris dans une situation médicale globale, qui comporte des tâtonnements de l'analyse sémiologique, du diagnostic différentiel, et du choix thérapeutique le mieux approprié à la situation". (FAURE). On est bien loin; à ce moment, de la démarche qui consiste à prescrire une quelconque préparation, sans objectif précis, si ce n'est le vague espoir d'obtenir un résultat, et surtout celui de se débarrasser sans retard de ce patient pour passer au malade suivant.

Un autre danger de cette utilisation routinière de placebos impurs est qu'elle risque d'abuser le médecin lui-même sur l'efficacité de la thérapeutique prescrite. Toute drogue prescrite a un effet placebo; un placebo impur peut donc agir, alors même qu'il est utilisé dans un but qui n'est pas démontré.

Des vitamines de la série B prescrites à faible dose, dans un but sthénique, alors qu'il n'y a pas trace d'avitaminose, peuvent effectivement avoir un effet sthénique. Ce résultat est très vraisemblablement imputable à l'effet placebo, mais, dans la mesure où l'on ne voit que le résultat final, on impute ce résultat aux propriétés proprement pharmacologiques de la drogue.

De là, une confusion qui s'établit sur le plan scientifique. On croit instaurer un traitement soi-disant spécifique, alors qu'il ne l'est pas.

Cette première confusion va en entraîner une deuxième dans les rapports médecin-malade, et fausser ainsi cette "relation intersubjective" qui s'établit entre la thérapeute qui prescrit, et qui observe les effets, et le patient qui reçoit et réagit.

Les auteurs anglais, qui se sont longuement penchés sur ce problème de l'utilisation thérapeutique des placebos, soulignent les inconvénients que l'emploi routinier et inconsideré de ces corps peut créer, et établissent, avec CARTER, la liste des abus.

Pour ce dernier, "le crime majeur" est la prescription d'un placebo en lieu et place d'un examen physique et psychique approfondi.

Il dénonce également les médecins qui prescrivent des placebos impurs, parce qu'ils ignorent un traitement spécifique, alors que celui-ci existe, qui estiment que le prix élevé d'une spécialité est en lui-même d'un effet placebo certain, qui donnent des placebos parce qu'on le leur demande, et qui enfin, continuent à les délivrer pendant longtemps.

Il rappelle qu'en matière de placebos, le patient doit être préalablement soumis à un examen complet, que le placebo prescrit ne doit pas être cher et doit être dénué de toute toxicité, qu'il ne doit pas exister par ailleurs un traitement spécifique, et qu'enfin cette prescription ne doit pas être prolongée indéfiniment.

On ne peut que souscrire à de pareilles réserves et rappeler, sans manier pour autant le paradoxe, que la prescription d'un placebo demande autant de soins, comporte autant d'aléas, et peut entraîner d'aussi bons résultats que la mise en oeuvre d'une thérapeutique spécifique.

3° - INCIDENCES MORALES, DEONTOLOGIQUES ET SOCIALES

a) - L'utilisation des Placebos en expérimentation pharmacologique ne semble pas, au premier abord, soulever de problème moral. La plupart des auteurs s'accordent sur l'innocuité morale d'un tel emploi.

Il faut cependant rappeler ici la nécessité absolue, lors d'une expérimentation pharmacologique avec contrôle par placebos, d'un secret rigoureux vis à vis des malades ou des sujets sains soumis à cette expérience.

Ceux-ci ne doivent pas se sentir "utilisés", et penser qu'ils ne reçoivent pas une préparation pharmacologiquement noble. Si certains d'entre eux sont tout à fait capables de comprendre les raisons d'une telle pratique, et si parfois ils sont les bénéficiaires d'une telle révélation, il apparaît sage de garder, en général, le secret.

Cette précaution permettra d'éviter bien des désillusions de la part de malades, qui, en raison même de leur maladie, ont une affectivité exacerbée, peuvent s'étonner de pratiques qui leur apparaissent comme assez peu conformes aux concepts médicaux habituels, et peuvent se croire privés des soins qu'ils sont en droit d'attendre (cf FAURE).

On doit également, dans la mesure où de telles expérimentations requièrent souvent la participation de tout le personnel hospitalier, expliquer à celui-ci les raisons et l'intérêt de l'utilisation des placebos.

Enfin , les médecins qui prennent part à une expérimentation contrôlée par placebos restent avant tout des médecins et des thérapeutes. Il ne peut donc être question de refuser le bénéfice de la drogue active, à un malade qui en a besoin. Le placebo pourrait peut-être soulager ce malade. La drogue active a de plus grandes chances de le faire. C'est donc la drogue active qui sera administrée en premier. Le résultat en sera une expérimentation qui se déroulera dans des conditions moins "aseptiques" que celles rêvées, mais qui sauvegarderont l'intérêt du malade.

b) - Utilisés et admis comme instruments de contrôle, les placebos sont loin de faire l'unanimité en tant qu'agents thérapeutiques.

LESLIE estime, par exemple, que prescrire un placebo est une "suggestion délibérée", et que la marge entre suggestion et tromperie est bien mince.

Si le malade découvre que la médication prescrite est un placebo, il risque de réagir violemment, de se sentir trahi. Il sera alors extrêmement difficile de regagner sa confiance.

Cette objection est certainement celle qui retient le plus l'attention. Elle permet de souligner d'ailleurs au passage que la prescription d'un placebo est bien le contraire d'un geste machinal, routinier et réflexe, puisqu'elle doit se faire, ou ne pas se faire en fonction de la personnalité du malade.

Chez certains malades, le risque peut effectivement l'emporter sur les avantages momentanés; il vaudra alors mieux s'abstenir.

Chez d'autres au contraire, dans la mesure où le placebo aura apporté une amélioration, l'explication prudente de la démarche thérapeutique entreprise, sera bénéfique.

Là, moins qu'ailleurs, aucune systématisation hâtive ne saurait être pronée.

Une question aussi délicate, tant par ses aspects techniques que par les transferts émotionnels qu'elle suscite, ne doit, en tous cas, pas donner lieu à d'excessives vulgarisations, comme l'ont souligné de nombreux auteurs, FAURE en particulier.

Il n'apparaît cependant pas que l'on puisse suivre des auteurs comme CABOT, qui estime que prescrire un placebo est un mensonge, et qu'à plus ou moins longue échéance, le mensonge est découvert, ou comme HANDFIELD, pour qui, l'emploi du placebo est une tromperie, d'abord pour le malade, ensuite pour le médecin lui-même. Si pareille sévérité est amplement justifiée à l'égard des placebos impurs, il ne saurait en être de même pour les placebos purs.

Au fond, ce problème moral de l'utilisation thérapeutique des placebos est un faux problème. Le véritable problème est celui de la confiance qui doit présider à la relation médecin-malade.

Le malade attend de son médecin le soulagement et la guérison . Dans la mesure où il lui fait entièrement confiance et s'en remet à lui de la conduite et de la responsabilité du traitement, il ne peut se sentir "frustré", quelle que soit l'attitude thérapeutique du médecin.

On ne voit guère d'autre part, pour quelles raisons le médecin qui estime, en pleine connaissance de cause, que la prescription d'un placebo pur est justifiée, commet une quelconque "tromperie". N'y a-t-il pas tromperie plus grave, lorsqu'est prescrite, de manière inappropriée, une préparation dont le prix élevé ou le nom évocateur est au fond la seule raison d'être ?

Dans la mesure où l'on considère le placebo comme la matérialisation de ce rapport médecin-malade, qui voit se nouer des liens affectifs puissants, ce corps ne saurait être considéré comme " un faux médicament " ou un quelconque parent pauvre de notre pharmacopée.

La prescription d'un placebo, dans cette optique, est un acte thérapeutique aussi respectable que la prescription d'un produit pharmaceutique, le plus prestigieux soit-il.

Une pareille attitude implique de la part du médecin une connaissance approfondie de son malade, un bon contact, des liens affectifs suffisants.

Elle suppose "l'individualisation de l'effort du médecin, la liberté d'ordonnance, l'éventuel recours à la prescription magistrale. Elle s'inscrit dans une médecine de la personne, qui, en dernière analyse, doit rester libre d'envisager le traitement exactement adapté au cas particulier présenté par chaque malade" FAURE.

Tous les auteurs sont loin d'ailleurs, de faire des réserves sur l'emploi des placebos en thérapeutique.

PICHOT, en particulier, estime que si l'emploi du placebo est justifié, dans l'appréciation de l'effet pharmacodynamique d'une drogue, il doit être employé, en médecine, au même titre que toute autre technique thérapeutique.

4° - L'utilisation thérapeutique des placebos, outre le problème moral, peut paraître soulever un problème déontologique. A-t-on, n'a-t-on pas le droit de prescrire un placebo ? Le placebo peut-il être considéré comme un médicament, au sens juridique du terme ? Cette notion juridique de médicament a été l'objet de nombreux travaux. Quand on ouvre le Code de la Santé Publique, on trouve, à l'Article 511, que tout produit présenté comme ayant une action préventive ou curative à l'égard des maladies humaines peut être considéré comme un médicament.

Cet article 511 a donné lieu à d'assez nombreuses interprétations, et plus d'un juriste s'est livré à de savantes exégèses.

Il ressort de l'abondante jurisprudence accumulée en ce domaine que c'est finalement la présentation à fin curative qui attribue à un produit le caractère de médicament.

La seule référence au Codex apparaît être insuffisante comme critère.

On peut donc, à juste titre, estimer que le placebo est un médicament, au sens juridique du terme, puisque c'est bien une préparation à fin curative.

Il peut sembler regrettable que les récents formulaires thérapeutiques ne daignent pas en faire mention comme il est amusant de suivre, dans le "British Medical Journal", les prolongements d'une grave controverse, ouverte en 1958, entre plusieurs médecins anglais, sur l'opportunité de faire pénétrer, dans le "Formulaire National Britannique", différentes présentations de placebos (DUMMY TABLETS).

Il n'apparaît pas que la prescription d'un placebo soit contraire, en quoique ce soit, au Code de Déontologie, et puisse être distingué d'une prescription magistrale ordinaire.

La prescription de doses infinitésimales de crataegus ou de valériane, ne soulève aucun problème de cet ordre.

La prescription d'un placebo ne paraît pas devoir en soulever davantage.

Par ailleurs, cette prescription ne doit pas rencontrer de réelles difficultés, sur le plan pratique.

L'entente directe avec le pharmacien est évidemment la plus souhaitable, mais on peut également, par l'établissement et l'homologation d'un Code simple, facilement interprétable, permettre au médecin de donner à son ordonnance l'apparence d'une prescription magistrale banale, dans laquelle le malade, à supposer qu'il ait la curiosité de la déchiffrer, ne trouverait rien d'alarmant, et que le pharmacien pourrait aisément interpréter et réaliser.

Pareille technique aurait, entre autres, le mérite de contribuer à lutter contre cette "pharmacie anonyme, coopérative, sans responsabilité ni personnalité, qui tend de plus en plus à transformer les officines en véritables drug-stores modernes".

5° - Il n'est pas dans notre propos d'évoquer et d'analyser ici toutes les conséquences sociales de l'emploi des placebos, en pratique journalière.

On peut cependant constater une chose : au moment même où l'on discute du bienfondé d'un tel emploi, les placebos sont prescrits, et, ce qui est grave, de manière absolument inadaptée.

Ce que FAURE appelle les "placebos de fait", ce que BAUKE surnomme les "placebos impurs", c'est, nous l'avons vu, cette masse énorme de médications peu ou pas spécifiques, prescrites routinièrement, de manière réflexe.

Ces "placebos impurs", ce sont ces prescriptions exigées, pratiquement arrachées au praticien de médecine générale. Celui-ci se trouve partagé entre le désir, légitime, de donner satisfaction à son client, et le souci, louable, de ne pas instaurer une thérapeutique trop active, dont le besoin ne se fait absolument pas sentir.

Pour essayer de concilier ces deux impératifs, on va donc se rabattre, en désespoir de cause, sur les vitamines, tranquillisants, etc...

Ces produits ne sont pas, eux-mêmes, en cause. La plupart donnent d'excellents résultats, appliqués à bon escient. Ils deviennent dangereux dans la mesure où ils semblent offrir une solution facile, et somme toute, sans danger.

Déplorer un tel état de choses ne sert à rien.

Les généralistes sont, et seront de plus en plus accaparés par des patients qui viennent se plaindre de troubles mineurs, ne nécessitant pas de médications spécifiques, si ce n'est une psychothérapie difficilement réalisable de façon satisfaisante, la plupart du temps.

L'évolution vers une socialisation de plus en plus poussée, de la médecine de soins, ne fait que précipiter ce mouvement. Dans la mesure où ces malades ont l'impression d'avoir "payé pour être soigné" (cotisations, retenues sur les salaires, etc...), ils s'estiment en droit de revendiquer un traitement. Il est extrêmement difficile, sauf rares exceptions, de s'opposer dès la première entrevue, à ce désir, et de lutter efficacement d'emblée contre cette appétence médicamenteuse.

Utiliser alors des placebos "purs", et non ces "placebos impurs", peut permettre de faire de la bonne médecine, et de soulager par ailleurs, de façon appréciable, les Finances Publiques.

Si l'on songe que c'est par centaines de tonnes que se prescrivent, à l'heure actuelle, ces "placebos impurs", il n'est pas interdit de penser que l'utilisation rationnelle de placebos "purs" permettrait d'économiser des sommes importantes.

Il n'est pas non plus interdit de rêver à ce qu'une reconversion harmonieuse de ces sommes économisées permettrait d'entreprendre dans le domaine de la Santé Publique.

C O N C L U S I O N S

Dépourvus de toute activité pharmacodynamique propre, les Placebos, corps par définition inertes, sont cependant responsables de modifications objectives et subjectives de l'état du sujet auquel ils sont administrés.

Ces propriétés, à première vue mystérieuses, de corps qui ont fait et font encore figure de parents pauvres de notre pharmacopée, ont été utilisées à travers les siècles sans que la nature et l'essence même de leur activité ne suscitent la moindre curiosité.

Ce n'est réellement que depuis une quinzaine d'années qu'ils attirent l'attention des chercheurs.

Lorsque l'on parcourt la littérature médicale consacrée au problème des Placebos, on ne peut manquer d'être frappé d'étonnement devant l'étendue de leur champ d'action.

Actifs en effet sur nombre de symptômes subjectifs, ces corps le sont également sur des symptômes objectifs.

Ils sont capables de soulager des algies post-opératoires intenses, et ont été employés avec succès pour lutter contre la douleur de l'angine de poitrine. Ils peuvent améliorer dans un certain nombre de cas, des migraines typiques, guérir radiologiquement et cliniquement des ulcères gastro-duodénaux.

Ils sont responsables d'améliorations objectives et subjectives de sujets atteints d'arthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrite des genoux.

De nombreuses publications font état des résultats positifs obtenus par leur administration vis à vis de troubles hypertensifs,

asthmatiques, cutanés, etc...

Ils sont capables, à l'égal de médications pharmacologiquement actives, de provoquer de véritables réactions d'intolérance, qui peuvent aller jusqu'à des réactions anaphylactoïdes, commandant impérativement l'interruption de leur prescription.

Un certain nombre de facteurs intervient dans l'activité de ces corps.

L'aspect des Placebos, leur contenu, leur voie d'introduction, leur conditionnement déterminent en partie leur efficacité.

Interviennent également la personnalité du sujet auquel ils sont administrés, et la personnalité de celui qui les prescrit.

Enfin la proportion des sujets qui réagissent à l'administration de Placebos est loin d'être négligeable, puisque la revue des diverses publications consacrées à ce sujet permet de la situer aux alentours de 35 %.

Ce n'est certes pas l'analyse pharmacologique de ces corps qui peut permettre de comprendre leur activité. Ce sont, réellement, des substances inertes, sans aucune action pharmacodynamique, et cependant, ces quelques grammes de lactose, ces quelques centimètres cubes d'eau distillée, ou de sérum physiologique, vont modifier l'état du sujet auquel ils sont administrés.

Il faut, en fait, pour essayer de comprendre, ce qui, à première vue, paraît mystérieux, se rappeler que l'action globale de toute drogue, n'est jamais entièrement imputable à ses propriétés spécifiques.

A côté de ce facteur spécifique, venant suivant les cas, le renforcer ou le contrarier, intervient un facteur aspécifique, qui est directement lié à la relation médecin-malade, mettant en jeu de puissantes forces inter-psychologiques.

Ce facteur aspécifique, qui se développe à l'occasion de cette relation médecin-malade, et de la prescription qui va habituellement la sanctionner est le véritable support de l'activité des Placebos.

Ceux-ci n'apparaissent plus, dans cette optique, comme des substances mystérieuses, mais comme la matérialisation de ces forces psychologiques que met en jeu, dans le cadre de cette relation médecin-malade, la prescription de toute drogue.

Les Placebos, s'ils ont de tous temps été employés en thérapeutique, ont surtout attiré l'attention des chercheurs en tant qu'instruments de contrôle en recherche pharmacologique.

On pouvait en effet penser qu'en comparant l'activité de la drogue étudiée à celle d'une substance pharmacologiquement inerte, on déterminerait le coefficient thérapeutique réel de cette drogue, en évaluant, grâce au Placebo, l'importance du facteur psychologique.

Ce souci de rigueur scientifique et d'objectivité a ainsi donné naissance à une technique d'expertise pharmacologique qui tend à "l'asepsie" la plus rigoureuse. "BLIND TEST", "DOUBLE BLIND TEST", sélection préalable des sujets d'expérimentation sont autant de démarches multipliées dans le but de réaliser une expérimentation aussi objective que possible. Mais au fur et à mesure que l'on se rapproche de cette objectivité idéale, on s'éloigne de plus en plus des conditions dans lesquelles ce médicament testé sera administré, en pratique quotidienne.

De plus, on peut être appelé à se demander, si la pratique du contrôle par Placebo, dans la mesure où il oblige à la multiplication des rapports médecin-malade, n'est pas l'occasion de développer le facteur aspécifique que l'on cherchait, primitivement, à éliminer. L'utilisation systématique du Placebo en expérimentation ne va-t-elle pas finalement à l'encontre du but cherché, dans la mesure où elle risque d'augmenter le facteur aspécifique de l'acte thérapeutique, et de masquer ainsi le facteur spécifique, que l'on cherchait primitivement à mettre seul en évidence ?

Si leur utilisation en expérimentation pharmacologique peut susciter des réserves, l'emploi des placebos en thérapeutique est, par contre, des plus intéressant, dans certains cas bien précis.

Encore faut-il préciser que l'on parle ici de Placebos purs et non de Placebos impurs, substances peu ou pas spécifiques, prescrites routinièrement, pour apaiser l'appétence médicamenteuse de malades justiciables, pour la plupart, d'une psychothérapie, difficilement réalisable.

Cet emploi routinier de Placebos impurs comporte de graves inconvénients, il écarte en particulier de la recherche des véritables causes qui conduisent périodiquement ces malades à réclamer un médicament.

Il est tout à l'opposé de l'attitude qui consiste à prescrire un Placebo pur, geste thérapeutique respectable, qui implique une connaissance approfondie du malade, et l'établissement de liens affectifs solides.

Vu, le Président de Thèse
Professeur G. BOUDIN

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET.

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

- ANONYME
"PLACEBOS"
British Medical Journal - N° 5.218, p. 43-44
7 Janvier 1961

- ANONYME
"L'EFFET PLACEBO"
Semaine Médicale - N° 39/11 - 449
20 Mai 1962

- ANONYME
"THE PLACEBO EFFECT IN TREATMENT"
Amer. Practitioner Digest of treatment
12 N° 8 - p. 538-540
Août 1961

- ANONYME
"DUMMY TABLETS"
British Medical Journal - p. 385-386
9 Août 1958

- ATKINSON (E.C.)
"DUMMY TABLETS"
British Medical Journal - p. 1.478
21 Juin 1958

- BAKER (A.A.) & THORPE (J.C.)
"PLACEBO RESPONSE"
Archives of Neuro and Psychiat. 78 N° 1, p. 57 - 60,
1958

- BALINT (Michael)
"LE MEDECIN, LE MALADE ET LA MALADIE"
I volume traduit en français - Paru aux Presses Universitaires de France.

- BARBLIZET (J.)
"COMPARAISON DE L'EFFET ANTALGIQUE DU R. 875 AVEC D'AUTRES
MEDICAMENTS PAR L'EPREUVE DE L'ONGLEE"
Communication à la Société de Thérapeutique
19 Juin 1957

- BAYKE (John L.)
"USE OF THE PLACEBO IN TESTS AND IN TREATMENT"
Northw - Med. 59 - p. 1.134 - 1.141
September 1960
- BEECHER (H.K.)
"POWERFUL PLACEBO"
J. American Association - 159 - N° 17 - p. 1.602 - 1.606
1955
- BEECHER (H.K.) and others
"J.A.M.A." - 147 - p. 1.761 - 1763
1951
- BEECHER (H.K.) and others
J. Pharmacology and Exp. Therap. 109 - p. 393 - 400
1953
- BEECHER (H.K.) and others
"U.S. ARMED. FORCES M.J."
A - p. 1.269 - 1.276
1951
- BEECHER (H.K.)
"EVIDENCE FOR INCREASED EFFECTIVENESS OF PLACEBOS WITH INCREASED STRESS"
A.J. Physiol. 187 - p. 163-169
1956
- BEECHER (H.K.)
"INCREASED STRESS AND EFFECTIVENESS OF PLACEBOS AND ACTIVE DRUGS"
Science 132 - p. 91-92
8 July 1960
- BEECHER (H.K.)
"SURGERY AS PLACEBO"
J.A.M.A. 176 - p. 1.102 - 1.107
1. July 1961
- CARTER (A.B.)
"THE PLACEBO ITS USE AND ABUSE"
LANCET - 2 - p. 823
1953
- COBB - THOMAS - WILLARD - MERENDINO - BRUCE
"AN EVALUATION OF INTERNAL MAMMARY ARTERY LIGATION BY A DOUBLE BLIND TECHNIC"
NEW ENGLAND - J. Med. 260 - 1.115
1959
- CLAISSE (R.) - SUQUET (Y.) - ANDREOLI (G.)
"LA METACORTANDRACINE DANS LE TRAITEMENT DE LA S.E.P."
P.M. 64 N° 43 - p. 1.005-1.006
1956

- CLEGHORN (R.A.) - GRAHAM (B.F.)
"STUDIES OF ADRENALACTIVITY IN PSYCHONEUROTIC SUBJECTS"
A.J. PSYCHIAT. 106 - p. 668 - 672
1950
- CLEGHORN (R.A.) - GRAHAM (B.F.) and others
"PROCEEDING OF THE FIRST CLINICAL A.C.T.H. CONFERENCE"
PHILADELPHIA-BLAKISTON, p. 561 - 565
1950
- DJEHL (H.S.)
"MEDICINAL TREATMENT OF THE COMMON COLD"
J.A.M.A. - 101 - p. 2.042 - 2.049
1933
- DAVIDSON (A.)
"PLACEBOS PILLS AND PHYSICIANS"
Canada M.A.J. - 89 N° 4 - p. 413 - 421
17 Décembre 1960
- DAVIGNON (A.) - LEMIEUX (G.) - GENEST (J.)
"PLACEBO & HYPERTENSION ARTERIELLE"
Union Médicale du Canada - 85 N° 1 - p. 36 - 39
1956
- DELAY (J.)
"SYNDROME HUMORAL DE L'ELECTROCHOC & REACTION D'ALARME DE SELYE"
P.H. - 59 N° 36 - p. 741-742
1951
- DELAY (J.) - LAINE (R.) - PUECH (J.) & CIAVREUIL
"LE CHOC EMOTIONNEL - EFFET THERAPEUTIQUE - PREMIERES DONNEES BIOLOGIQUES"
Ann. Médic. Psychologiques - N° 1 - 476 - 480
1952
- DELAY - LAINE - PUECH - CIAVREUIL
"RECHERCHES BIOLOGIQUES SUR LE CHOC EMOTIONNEL"
Encephale 42 N° 4 - P. 289 - 319
1953
- DORVAULT (F.L.M.)
"L'OFFICINE OU REPERTOIRE GENERAL DE PHARMACIE PRATIQUE"
(Introduction)- 17ème édition revue par DEFACQZ (Ed.) et WEITZ (R.)
- GRAVENSTEIN (J.S.)
J. Appl. Physiol. 7 - p. 119 - 139
1954
- GREINER (Th.) and others
"A METHOD FOR THE EVALUATION OF THE EFFECTS OF DRUGS ON CARDIAC PAIN IN PATIENTS WITH ANGINA OF EFFORT"
A.J. Medicine - 9 N° 2 - p. 143 - 155
1950

- GREBB (D.E.)
"SURGICAL APPROACHES TO CORONARY ATHEROSCLEROSIS"
Act. Cardiol. Suppl. VIII - 3
1959
- FABRE (J.)
"UTILITE ET MEFAITS DES PLACEBOS DANS LA RECHERCHE ET LA PRATIQUE MEDICALE"
Médecine & Hygiène 20/538 - p. 161-162
1962
- FAURE (H.)
"PLACEBOS ET APPORTS SUBSTITUTIFS EN MEDECINE"
Gazette Médicale 67 - p. 697-713
25 Mars 1960
- FELSINGER (John) - LASAGNA (L.) - BEECHER (H.K.)
"PERSONALITY AND REACTIONS TO DRUGS"
J.A.M.A. 157 - p. 1.113 - 1.119
1955
- FORRER (Gr.)
"THE PLACEBO IN MODERN MEDECINE"
Med. Times 89 N° 4 - p. 413 - 421
Avril 1961
- FRIEDMAN (J.)
"MIGRAINE AND TENSION HEADACHES"
Connecticut Med. J. 20 - p. 440 - 444
1956
- FRIEDRICH (L.) - TIBOR (F.)
"TRAITEMENT PAR PLACEBO DE L'ULCERE DE L'ESTOMAC"
Acta Gastroenterologica Belgica - p. 521 - 538
Juillet 1954
- FOLLIN - CHANOIT - PILON & HUCHON
"LE REMPLACEMENT DU LARGACTIL PAR DES PLACEBOS DANS UN SERVICE PSYCHIATRIQUE"
Ann. Medico. Psychologiques - 119 - p. 976 - 981
Mai 1961
- HANDFIELD (J.)
"A BOTTLE OF MEDICINE FROM THE DOCTOR"
The Lancet - P. 823 - 825
17 Octobre 1953
- HANKOFF (L.D.) - ENGELHARDT (D.M.) & FRIEDMAN (N.)
"PLACEBO RESPONSE IN SCHIZOPHRENIC OUTPATIENT"
A.M.A. Arch. General Psychiatric - 2 p. 33 - 42
Janvier 1960
- HAMILTON (M.) - WILSON (G.M.)
"THE TREATMENT OF INTERMITTENT CLAUDICATION"
Quarter J. Med. 21 - p. 169 - 183
1952

- HELD (R.)
"PSYCHOPHARMACOLOGIE O PSYCHOTHERAPIE EN MEDECINE PSYCHOSOMATIQUE"
Revue de Médecine Psychosomatique 3 N° 3 - p. 29 - 35
1961

- HOUSTON (W.R.)
"THE DOCTOR HIMSELF AS A THERAPEUTIC AGENT"
Ann. Int. Med. II - 1.416
1938

- KNOWLES (J.B.) - LUCAS (C.J.)
"EXPERIMENTAL STUDIES OF THE PLACEBO RESPONSE"
J. Newtal. Sci. 106 - p. 231 - 240
1960

- KEATS (A.S.) and BEECHER (H.K.)
"J. PHARMACOLOGY AND EXT. THERAP."
p. 100 - 113
1950

- LASAGNA (L.) - MOSTELLER (F.) - FELSINGER (J.) - BEECHER (H.K.)
"A STUDY OF THE PLACEBO RESPONSE"
The American Journal of Medicine" 16 - N° 6 - p. 770 - 779
Juin 1954

- LEHMAN (H.E.) - KNIGHT (D.A.)
"PLACEBO-PRONENESS AND PLACEBO RESISTANCE OF DIFFERENT PSYCHOLOGICAL FUNCTIONS"
Psychiat. Quart. 34 - 505 - 516
July 1960

- LESLIE (A.)
"ETHICS AND PRATICE OF PLACEBO THERAPY"
The American Journal of Medecine - 16 - N° 6 - p. 854 - 862
Juin 1954

- LEVY (P.)
"A PROPOS DE LA COMMUNICATION INTRODUCTIVE DE HELD SUR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE DANS LES MALADIES PSYCHOSOMATIQUES"
Revue de Médecine Psychosomatique 3 - N° 3 - p. 29 - 35
1961

- LORANGER - ARMAND
"THE PLACEBO EFFECT IN PSYCHIATRIC DRUG RESEARCH"
J. A. M. A. - 176 - p. 920 - 925
17 June 1961

- LEAK (W.N.)
"DUMMY TABLETS"
British Medic. J. - 1546
28 Juin 1958

- MAINZER (Fr.)
"EFFETS PLACEBOS D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES"
Journal de Médecine de Lyon - 992 - p. 1.083 - 1.093
5 Juillet 1961

- MORISON (R.A.H.) - WOODMANSEY (A.) - YOUNG (A.J.)
"PLACEBO RESPONSES IN AN ARTHRITIS TRIAL"
Ann. Rheum. Dis. 20 - p. 179 - 185
June 1961

- O' BRIEN (J.R.)
"IS LIVER A TONIC ? A SHORT STUDY OF INJECTING PLACEBOS"
British Med. J. 54 - 2 - p. 136-137
1954

- PEPPER (O.H.P.)
"NOTE ON PLACEBO"
Tr. and Stud. Coll. Physicians Philadelphia 13 - p. 81-82
Juin 1945

- PICHOT (P.)
"A PROPOS DE L'EFFET PLACEBO"
Revue de Médecine Psychosomatique 3 - N° 3 - p. 37 - 40
1961

- PLUVINAGE (R.)
"LES PLACEBOS"
La Semaine Hôp. Paris - 38 N° 22 - p. 1.381 - 1.383
1958

- PLUVINAGE (R.)
"LES PLACEBOS ET LEUR UTILISATION"
Vie Médicale - 40 - p. 17 - 20
1959

- REVERCHON & SAPIR (M.)
"A PROPOS DES MODES D' ACTIONS MEDICAMENTEUSES EN MEDECINE PSYCHOSOMATIQUE"
Revue de Médecine psychosomatique 3 - N° 3 - p. 41 - 45
1961

- SAVY (P.)
"TRAITE DE THERAPEUTIQUE" (introduction) - 4ème Edition
1942

- SAMUELS, ARTHUR (S.)
"A STUDY OF THE PSYCHIATRIC EFFECTS OF PLACEBO"
J. Louisiana Med. Soc. 113-114-117
1961

- SOULIE (P.) - CHICHE (P.) - CARLOTTI (J.) - BAILLET (J.)
"ESSAI D'UTILISATION DE LA METHYL 3 CHROMONE COMME TRAITEMENT DE FOND DE L'ANGINE DE POITRINE"
P.M. - 62 N° 40 - p. 847 - 849
1954

- SEGAL (M.M.) - SHAPIRO (K.L.)
"A CLINICAL COMPARISON STUDY OF THE EFFECTS OF RESERPINE AND PLACEBO ON ANXIETY"
AMA Archives of Neuro and Psychiat. 81 - N° 3 - p. 392-393
1959

- STRAUSS (G.)
"A PROPOS DE LA DEFINITION DU MEDICAMENT EN JUSTICE"
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires - N° 387 -
p. 1.205
1959

- TASSIN (P.)
"LA PHARMACIE DOIT CONSERVER SON COTE SCIENTIFIQUE"
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires - N° 367 -
p. 720
1959

- TROUTON (D.S.)
"PLACEBOS AND THEIR PSYCHOLOGICAL EFFECTS"
J. of Mental Science 103 - N° 431 - P. 344 - 354
1957

- WAYNE (E.J.)
"PLACEBOS"
Brit. Med. J. 157
21 July 1956

- WILSON - CEDRIC (W.M.) - HUBY - PAMELA (M.)
"AS ASSESSMENT OF THE RESPONSES TO DRUGS ACTING ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM"
Clin. Pharmacol. Ther. 2 - p. 587 - 598
1961

- WOLF (S.)
"PHARMACOLOGY OF PLACEBOS"
J. Cl. Investigation - 29 - p. 100 - 109
1950

- WOLF (S.) - PINSKY (R.H.)
"EFFECT OF PLACEBO ADMINISTRATION AND OCCURENCE OF TOXIC REACTION"
J. American. Med. Association 155 - p. 339 - 341
1954

- YVONNEAU (M.)
"PLACEBO ET ELECTROCHOC" -
Evolution Psychiatrique XXVII - 3 - 393 - 397
1962

- FABRE (J.) & RUDHART (M.)
"ACTION DE LA VITAMINE P⁴ ET DE PLACEBOS SUR LES OEDEMES D'ORIGINE VEINEUSE OU LYMPHATIQUE DES MEMBRES INFERIEURS"
Médecine & Hygiène 20/538 - p. 161-162
1962



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •
Téléphone : ODÉon 58-94